

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲／㉔第 号	氏 名	井手 真由子
論文審査担当者： 主査 慶應義塾大学教授 博士(地球環境科学) 土居 信英			
副査 慶應義塾大学教授 博士(薬学) 荒井 緑			
慶應義塾大学准教授 博士(工学) 松原 輝彦			
慶應義塾大学准教授 博士(理学) 堀田 耕司			
(論文審査の要旨) 学士(理学)、修士(理学)井手(旧姓 徳永)真由子君提出の学位請求論文は、「mRNA ディスプレイ法により選択された抗ウイルスペプチドおよび薬剤標的タンパク質の作用機序の解明」と題し、全7章から成っている。 2018 年のノーベル化学賞を受賞したファージディスプレイ法は抗体医薬の実用化に大きく貢献したが、大腸菌でタンパク質合成を行うことに伴う制限があった。無細胞タンパク質合成系を用いる mRNA ディスプレイ法では、これらの制限を回避して莫大なサイズのライブラリーから、様々な標的分子に結合するタンパク質を試験管内で選択することが可能であるが、その結合の効果を分子細胞生物学的に解析した例はあまり多くはない。本論文では、mRNA ディスプレイ法により選択された疾患原因タンパク質に結合するペプチドや薬剤標的タンパク質の作用機序を解析している。 第1章は緒言であり、mRNA ディスプレイ法の原理や従来法との比較について述べるとともに、その応用例として、B型肝炎ウイルス(HBV)の感染を阻害するペプチドの探索(2～4章)、および、低分子化合物医薬の標的タンパク質の探索(5および6章)の背景について説明している。 第2章では、HBVの感染を維持するのに必要な宿主タンパク質 DOCK11 に対して、mRNA ディスプレイ法によって選択された結合ペプチドとの配列類似性から、DOCK11 と Ack1 との相互作用を新規に明らかにしている。また、この DOCK11 結合ペプチドを肝細胞特異的に送達することで、DOCK11 が関与する EGFR エンドサイトーシスの阻害および DNA 修復経路の阻害という2つの作用機序で HBV の感染を抑制することを明らかにしている。第3章では、同様に、HBV 感染維持に関わる宿主タンパク質 DENND2A に結合するペプチドとの配列類似性から、DENND2A が重要な免疫系シグナル伝達経路に寄与する SASH1 と相互作用することを見出している。細胞内に送達した DENND2A 結合ペプチドを用いた検証の結果、HBV が DENND2A を介してこの経路を抑制し、免疫系を回避することを見出している。第4章では、肝細胞への HBV の接着に寄与する宿主タンパク質 LIPG に結合するペプチドに関する検証結果から、LIPG と同じく細胞膜に局在する NTN1 が LIPG と結合することを見出している。さらに、NTN1 およびその配列をもとに作製した LIPG 結合ペプチドが HBV 感染を抑制する作用機序を解析した結果、LIPG のリパーゼ活性には影響しなかったことから、HBV の肝細胞への接着を阻害していることが示唆された。 第5章では、mRNA ディスプレイ法によって既存の免疫抑制剤 FK506 に結合することが見出されたタンパク質 Spartin が、FK506 の副作用の1つとして知られている中枢神経障害の原因となっている可能性について検証している。その結果、FK506 と Spartin との相互作用により脂質代謝の異常が生じることで、中枢神経障害が生じる可能性を見出している。第6章では、抗がん剤として開発されたアニリノキナゾリン誘導体 Q15 の標的タンパク質として mRNA ディスプレイ法により同定された MIP-2A の作用機序の解析を行っている。その結果、Q15 が MIP-2A を介してがん原遺伝子 c-Myc の発現を抑制することによってアポトーシスを誘導することを見出している。 第7章では、HBV 治療薬の開発において本研究が明らかにした新たな疾患標的分子の発見の意義を論じるとともに、薬剤標的タンパク質の探索における mRNA ディスプレイ法の優位性を述べ、本論文の総括として全体のまとめと本研究の将来的な応用について記述している。 以上、本論文では、mRNA ディスプレイ法が、ウイルス感染を抑制するペプチド医薬の開発およびその作用機序の解明や、既存の低分子化合物医薬の主作用や副作用の原因解明に有用な手法であることを示しており、今後も様々な疾患のメカニズム解明に貢献することが期待できる。 よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。		